

公開特許公報

昭53—98954

Int. Cl.²
C 07 D 307/62
A 61 K 31/34

識別記号

ADK

日本分類
16 E 311
30 H 413
30 G 131.1

庁内整理番号
6667—44
5727—44
7432—44

公開 昭和53年(1978)8月29日

発明の数 1
審査請求 有

(全 5 頁)

L-アスコルビン酸誘導体

特 願 昭52—3205

出 願 昭52(1977)1月14日

発 明 者 石戸良治

調布市柴崎二丁目16番16号

同 小村啓

東京都中野区野方四丁目32番 3

号

発 明 者 松野晃

北九州市八幡西区南王子町3番
7号

出 願 人 三菱化成工業株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5
番2号

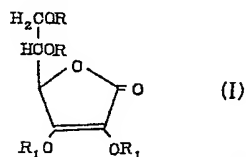
代 理 人 弁理士 長谷川一 外1名

明 細 書

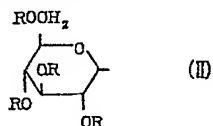
1 発明の名称 L-アスコルビン酸誘導体

2 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基、R₁は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または式(II)



(式中、Rは前記と同義とし、互に同一でも異つていてもよい。)

で示される残基を表わし、R₁のうち少なくとも1つは式(II)で示される残基を表わすものとする。]

で示されるL-アスコルビン酸誘導体。

(2) 特許請求の範囲第1項記載のL-アスコルビン酸誘導体において、一般式(I)中の2つのRが1つのアルキレン基を表わすことを特徴とするもの。

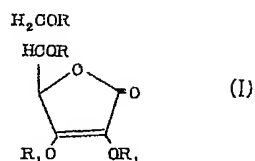
3 発明の詳細な説明

本発明はL-アスコルビン酸誘導体に関するものである。詳しくは、L-アスコルビン酸とグルコースの結合した誘導体に関するものである。

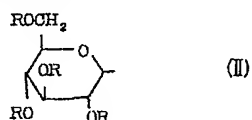
L-アスコルビン酸はビタミンCとして、人間に必須の栄養素であることは良く知られている。しかしまた、L-アスコルビン酸はたいへん酸化されやすく、薬剤等に使用する場合に効果の減退の起りやすいことも良く知られている。そのため、L-アスコルビン酸の安定化については幾多の研究が行われているが、未だ十分な方法はない。

本発明者等は上記の事情に鑑み鋭意研究した結果、新規なL-アスコルビン酸誘導体の製造に成功し、本発明に到達した。

すなわち、本発明の要旨は、一般式(I)



(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基、
R₁は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基ま
たは式(II)



(式中、Rは前記と同義とし、互に同一でも
異つていてもよい。)
で示される残基を表わし、R₁のうち少なくとも
1つは式(II)で示される残基を表わすものとする。)
で示されるL-アスコルビン酸誘導体に存する。

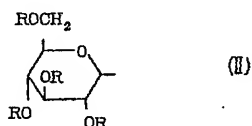
以下に本発明を詳細に説明する。

前記一般式(I)において、Rは水素原子または
水酸基の保護基を表わす。水酸基の保護基とし

ては、アセチル、トリフルオロアセチル、トリ
クロロアセチル、ベンゾイル、p-ニトロベン
ゾイル等のアシル基、メチル、ベンジル等の炭
化水素基など周知のものが挙げられる。また、
2つのRが1つのアルキレン基、例えば1,1-
エチレン、2,2-プロピレン、2,2-ブチレン
基などを表わしていてもよい。

本発明に係る化合物がビタミンCとしての効
果を果す点では、Rは水素原子であることが好
ましい。

また、R₁は水素原子、低級アルキル基^(ベンジル基)または
式(II)



(式中、Rは前記と同義とする。)
で示される残基を表わす。低級アルキル基とし
ては、例えばメチル、エチル基などが挙げられ
る。式(II)で示される残基としては、D-グルコ
ピラノシル、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル

- 3 -

- D-グルコピラノシル、2,3,4,6-テトラ-
O-ベンゾイル-D-グルコピラノシル、2-
ベンゾイル-3,4,6-トリ-O-アセチル-D-
グルコピラノシル、2,3,4,6-テトラ-O-
メチル-D-グルコピラノシル、2,3,4,6-テ
トラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル、
2,3,4,6-ジ-O-エチリデン-D-グルコピ
ラノシル等のものを挙げるができる。式(II)
で示される残基は通常β配位で結合する。

一般式(I)で示されるアスコルビン酸誘導体と
しては、例えば2,3-ジ-O-(β-D-グル
コピラノシル)-L-アスコルビン酸、2-O-
(β-D-グルコピラノシル)-L-アスコ
ルビン酸、3-O-(β-D-グルコピラノシ
ル)-L-アスコルビン酸、2,3-ジ-O-
(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-
グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、3-
O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-
D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン
酸、5,6-O-イソプロピリデン-2,3-ジ-

- 4 -

O-(β-D-グルコピラノシル)-L-アス
コルビン酸、5,6-O-イソプロピリデン-2-
O-(β-D-グルコピラノシル)-L-ア
スコルビン酸、5,6-O-イソプロピリデン-
3-O-(β-D-グルコピラノシル)-L-
アスコルビン酸、5,6-O-イソプロピリデン-
2,3-ジ-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ア
セチル-β-D-グルコピラノシル)-L-ア
スコルビン酸、5,6-O-イソプロピリデン-
3-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-
β-D-グルコピラノシル)-L-アスコルビ
ン酸、2-O-メチル-3-O-(β-D-グ
ルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、3-
O-メチル-2-O-(β-D-グルコピラノ
シル)-L-アスコルビン酸、5,6-O-イソ
プロピリデン-2-O-メチル-3-O-(β-
D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン
酸、5,6-O-イソプロピリデン-2-O-メ
チル-3-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセ
チル-β-D-グルコピラノシル)-L-アス

コルビン酸、2-0-ベンジル-3-0-(β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、3-0-ベンジル-2-0-(β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、5,6-0-イソプロピリデン-2-0-ベンジル-3-0-(β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、5,6-0-イソプロピリデン-2-0-ベンジル-3-0-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、5,6-ジ-0-アセチル-2,3-ジ-0-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、5,6-ジ-0-ベンゾイル-2,3-ジ-0-(2,3,4,6-テトラ-0-ベンゾイル- β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸、5,6-0-イソプロピリデン-2,3-ジ-0-(2,3,4,6-テトラ-0-ベンゾイル- β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸などを挙げるができる。
 本発明に係るL-アスコルビン酸誘導体は、

- 7 -

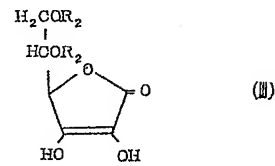
じて周知の方法により水酸基の保護基を脱離させれば一般式(I)で示されるアスコルビン酸誘導体を得ることができる。

一般式(Ⅲ)および(Ⅳ)における R_2 としては、前記した水酸基の保護基と同様なものを挙げるができる。また、 R_3 としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1~10程度のアルキル基、フェニル等のアリール基、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等のハロゲン化アルキル基などを挙げることができる。

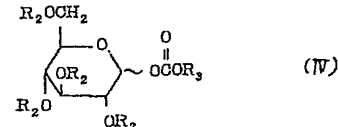
一般式(Ⅲ)で示される5,6位の水酸基を保護したL-アスコルビン酸は、例えばL-アスコルビン酸と塩化水素で飽和したアセトンで室温で反応することにより製造される。(エクスぺリエントシア(Experientia)19巻6/9頁(1963年)参照)

一般式(Ⅳ)で示されるグルコピラノースの1位の炭酸エステルは、例えば2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノース等の

例えば次のような方法により製造することができる。すなわち、一般式(Ⅲ)



(式中 R_2 は水酸基の保護基を表わす。)で示される5,6位の水酸基を保護したL-アスコルビン酸および、一般式(Ⅳ)



(式中 R_2 は前記と同義とし、 R_3 は炭化水素基またはハロゲン化炭化水素基を表わす。)で示されるD-グルコピラノースの1位の炭酸エステルを反応させることにより得ることができる。この反応生成物の2位または3位の水酸基をジアゾアルカンやジアルキル硫酸等でアルキルエーテル化することにより、また必要に応

- 8 -

1位の水酸基以外の水酸基を保護した糖と、クロロ炭酸フェニル等対応するハロゲン化炭酸エステルとをピリジン等の塩基の存在下反応させることにより製造することができる。グルコピラノースの1位の炭酸エステルは、 α -体と β -体があるが、その何れも使用することができる。

5,6位の水酸基を保護したL-アスコルビン酸およびグルコピラノースの1位の炭酸エステルを反応させる方法には特に制限はない。この両者を反応させる際の両者のモル比にも特に制限はないが、両者をほぼ等当量ずつ反応させれば、1対1の反応生成物が主となるし、グルコピラノースの1位の炭酸エステルを2倍当量以上用いれば、1対2の反応生成物が主として得られる。この場合1対1の反応生成物は、L-アスコルビン酸の3位にグルコピラノースの結合した生成物が主となる。

L-アスコルビン酸の2位のみグルコピラノースの結合した生成物を得るには、予めL-

アスコルビン酸を低温でジアソアルカン等と反応させて3位の水酸基をアルキルエーテルにした後、グルコピラノースの1位の炭酸エステルと反応させればよい。

反応の際には、クロロベンゼン、プロピオニトリル、ニトロメタン等の非プロトン性で反応に不活性な溶媒を用いると好ましい結果を与える。

反応温度は通常60〜150℃、好ましくは80〜130℃であるのがよい。

反応時間は、反応温度により、また原料の種類によっても異なるが、2〜6時間程度である。

反応の際には、脱炭酸反応によりガスの発生がみられるので、ガス発生が終わるまでまたは理論量のガスが発生するまで反応を行えばよい。

反応系は常圧でもよいが、減圧にすることもできる。減圧にすれば、副反応が少なくなり好ましい。減圧は100 mmHg程度でもよいが、20〜30 mmHg程度が好ましい。

この生成物の2位または3位の水酸基をアル

キルエーテル化するには、常法によりジアソメタンなどのジアソアルカン、ジメチル硫酸等のジアルキル硫酸等と反応させればよい。

また、水酸基の保護基の脱離は、それぞれの保護基に周知の方法で行えばよい。ただし、アスコルビン酸のグリコシド結合が切断されない様に、塩基性、中性または弱酸性の条件下に行うことが必要で、塩酸や硫酸等の強酸を用いる条件は避けることが必要である。

このようにして、アスコルビン酸誘導体を製造した後は、周知の精製手段例えば溶媒留去、再結晶、ろ過、カラムクロマトグラフィー処理、活性炭処理等を組合わせ、精製、単離することもできる。

本発明に係る化合物は、ビタミンCとしての生理活性を有し、かつ酸化に対して安定性が向上しているので、医薬等の用途に使用しうる。

かつ、本発明に係る化合物は、その構成部分が天然物であるので、毒性はほとんど認められない。

- 11 -

以下に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例により何等の限定も受けるものではない。

実施例1

特願昭51-19791号明細書に記載した方法にて製造した2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-フェノキシカルボニル-β-D-グルコピラノース940 mg (2 mmol) および5,6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸475 mg (2.2 mmol) をアスピレーター減圧下、120〜130℃で3時間熔融反応させる。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で分離すると、5,6-O-イソプロピリデン-2,3-ジ-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸(以下(A)とする)246 mg (28%) および5,6-O-イソプロピリデン-3-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノ

- 12 -

シル)-L-アスコルビン酸(以下(B)とする)625 mg (57%) が得られた。

(A)の物性

mp. 95〜97℃(エタノール-エチルエーテルより再結)

$[\alpha]_D^{25} = -1.2^\circ$ (0.1、クロロホルム)

元素分析値

$C_{37}H_{48}O_{24}$ としての計算値; C 50.68%; H 5.51%

測定値; C 50.68%; H 5.48%

^{13}C -NMR(CDCl₃, δ値ppm) グルコースの

C-1 98.4, 96.4

(B)の物性

mp. 157〜160℃(エタノール-エチルエーテルより再結)

$[\alpha]_D^{25} = +1.6^\circ$ (0.5、クロロホルム)

元素分析値

$C_{23}H_{30}O_{15}$ としての計算値; C 50.54%; H 5.53%

測定値; C 50.27%; H 5.48%

^{13}C -NMR(CDCl₃, δ値ppm) グルコースの

C-1, 98.9; C-2, 70.9; C-3,

- 13 -

- 408 -

- 14 -

73.4 : 0-4、68.1 : 0-5、72.4 :

0-6、61.6

実施例 2

特願昭51-19791号明細書に記載した方法にて製造した2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)- β -D-グルコピラノース579 mg (1.1 mmol) および5,6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸109 mg (0.5 mmol) をアスピレーター減圧下、135~140℃で4時間熔融反応させる。実施例1と同様に後処理して、(A)を62%の収率で得た。

実施例 3

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)- β -D-グルコピラノース263 mg (0.5 mmol) および5,6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸133 mg (0.6 mmol) をニトロメタン4 mlに溶かし、常圧下で4時間加熱還流した。反応生成物を減圧濃縮後実施例1の場合と

特開昭53-98954(5)

同様に後処理したところ、A/4 mg (6%) およびB/64 mg (60%)を得た。

実施例 4

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)- β -D-グルコピラノース262 mg (0.5 mmol) および5,6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸147 mg (0.7 mmol) をニトロメタン2 mlに溶かし、常圧下で6時間加熱還流した。反応生成物に過剰のジアゾメタンを加え、室温で1時間放置し、実施例3と同様に後処理したところ、5,6-O-イソプロピリデン-2-O-メチル-3-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸203 mg (72%)を得た。

非晶形、 $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$ (c 1.7、クロロホルム)

元素分析値

$C_{24}H_{32}O_{16}$ としての計算値 : C 51.42% : H 5.75%

測定値 : C 51.23% : H 5.79%

^{13}C -NMR(CDCl₃, δ 値, ppm) : グルコースの0-1、

- 15 -

78.7 : 0-2、70.9 : 0-3、73.3 :

0-4、68.3 : 0-5、72.3 : 0-6、

61.8

1H -NMR(CDCl₃, δ 値, ppm) : 3.93 (-O-CH₂)

- 16 -

出願人 三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 長谷川 一

ほか1名



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 53-098954

(43)Date of publication of application : 29.08.1978

(51)Int.Cl.

C07D307/62

// A61K 31/34

(21)Application number : 52-003205

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 14.01.1977

(72)Inventor : ISHIDO RYOJI
KOMURA HIROSHI
MATSUNO AKIRA

(54) L-ASCORBIC ACID DERIVATIVES

(57)Abstract:

PURPOSE: The title cpds, I (R is H or OH-protecting gp. and these two R's from one alkylene gp.; R1 is H, alkyl, benzyl or II where at least one of R1 is II), e.g.2, 3-di-O(β -D-glucopiranosyl)-L-ascorbic acid.